

## 明 細 書

## 性交機能改善用外用製剤

## 技術分野

本発明は、陰茎勃起機能障害及び性交機能障害に有効なハイドロゲル局所外用製剤に関する。

## 背景技術

中高齢者人口の増加に伴い、勃起障害者人口もおのずから増加している。また、社会的要因などにより、青壮年における勃起障害も増加している。勃起障害の主な原因は、精神的要因、末梢神経障害、内分泌障害、末梢循環障害、薬物による副作用である。日本人における勃起障害は、55-59歳で42%、65-69歳で65% (Shirai M: Impotence 2: 67-93, 1987) であり、糖尿病患者では75% (Soh J: Int J Urol 7(Suppl 88): 110, 2000)、高血圧患者では68%前後である (Burchardt M: J Urol 164: 1188, 2000)。また、前立腺手術でも高率に発生する (Walsh PC: J Urol 128: 492-497, 1982)。

陰茎勃起は、動脈血流の増加が静脈血流を上回り、陰茎海綿体内圧が上昇することによって起こる。勃起障害は、上記のいずれの原因においても、斯かる陰茎海綿体の内圧上昇が障害されることにより生ずるものである。従って、その治療には、動脈血流を増加せしめる治療が中心となり、以前から血管拡張薬であるプロスタグランジンE<sub>1</sub>や塩酸パパペリンの注射が行われていた。しかしながら、斯かる薬剤の投与は、全身血圧の低下、出血、局所神経障害などが起こることがあるので危険であり、また作用持続時間も短く不便であった (石井 延久: モダンフイジシアン19:1135-1137, 1999)。

またこれまでに、経口投与可能な血管拡張剤も数多く試みられてきたが、ほと

んど効果はなく、陰茎注射以外の投与法で臨床効果を確認された薬剤は、ホスホジエステラーゼ 5 を阻害することにより NO を増加させて血流を増加せしめるシデナフィル (sildenafil) 及びその誘導体のみである。しかしながら、シデナフィルであっても、30% の患者では無効であり (Goldenstein J: N Engl J Med 338: 1397-1404, 1998) 副作用が 6-54% に発生し、心臓突然死がときに発生する (McMahon CG: J Urol 164: 1192-1196, 2000)。また、硝酸薬使用者には禁忌であり、その使用はおのずから限定されるという問題があった。

一方、プロスタグランジン  $I_2$  (以下、「PG  $I_2$ 」ともいう) 誘導体は、強力な血小板凝集抑制作用及び血管拡張作用を有し、末梢循環障害等の治療薬として用いられている。また、PG  $I_2$  誘導体とハイドロゲル基剤を含有した徐放性の製剤も報告されている (国際公開第 98/41210 号パンフレット、国際公開第 99/33491 号パンフレット)。しかしながら、PG  $I_2$  誘導体を陰茎に外用投与した場合に、勃起を誘発することはこれまでに全く知られていない。

本発明は、陰茎への外用投与により、長時間陰茎海綿体の血流を増加させて勃起を誘発し、全身に対しては作用を及ぼさず安全性が高い陰茎勃起機能障害の予防又は治療剤及び性交機能改善剤を提供し、高齢者を含む性交機能障害を有する患者の性生活を正常化して QOL の改善を図ることを目的とする。

#### 発明の開示

本発明者らは、斯かる実情に鑑み、陰茎への外用投与により陰茎勃起を誘発する薬剤を種々検討した結果、PG  $I_2$  誘導体、特にベラプロストナトリウムに代表される 4, 8-インター-m-フェニレン PG  $I_2$  誘導体を、多糖類、蛋白質又は合成ポリマー等のハイドロゲル基剤 (ゲル化剤) を用いてハイドロゲル製剤とした場合に、陰茎の皮膚又は粘膜からの吸収性が飛躍的に高まり、陰茎血流を増加せしめて勃起を促すことを見出した。そして更に、当該ハイドロゲル製剤は、優れた保湿作用及び摩擦抵抗減少作用を有し、女性側の膣粘膜分泌液減少に起因

する性交障害も同時に解消できることを見出した。

すなわち、本発明は、プロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体を含有する陰茎勃起機能障害の予防又は治療用のハイドロゲル局所外用製剤を提供するものである。

また本発明は、プロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体を含有する性交機能改善用のハイドロゲル局所外用製剤を提供するものである。

また本発明は、陰茎勃起機能障害の予防又は治療用局所外用製剤を製造するためのプロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体を含有するハイドロゲルの使用を提供するものである。

更に本発明は、プロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体を含有するハイドロゲル局所外用製剤を患者の陰茎又は尿道に投与することを特徴とする陰茎勃起機能障害の処置方法を提供するものである。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、本発明製剤の尿道内投与に用いた薬剤注入器の模式図である。

A：注射器タイプ、B：キャップ型シリンダータイプ。

1：注入器の溝付きシリンダー（シリンダーを回転させると一定量の製剤が押し出される）、2：注入器の製剤内臓筒、3：挿入用チューブ、4：キャップ、5：投与量を示す目盛り。

図 2 は、製剤 1（0.5 mL）塗布前（左）と塗布後 6 時間目の亀頭、陰茎及び陰囊の温度変化のサーモグラフィーである。

左：塗布前、黒矢印：陰茎、白矢印：陰囊、白矢頭：亀頭、+：温度測定部位（測定部位における塗布前後の温度差：4.1 度）。

図 3 は、製剤 1、製剤 19、製剤 21 及び製剤 61 の陰茎塗布に伴う陰茎温度変化の時間的推移を示すグラフである。

数字：製剤番号、\*：P<0.05、\*\*：P<0.01 対製剤 61、†：P<0.05 対製剤 21、PGE<sub>1</sub> は陰茎内注射。

図4は、製剤1の陰茎塗布に伴う陰茎酸素飽和度を示すチャート図である。

S t O<sub>2</sub> : 酸素飽和度、OXYHb : 酸素化ヘモグロビン、DEOXYHb : 脱酸素化ヘモグロビン、C : 塗布前、1, 6, 12, 24 hは塗布後の時間。

図5は、製剤1、製剤21、製剤61の陰茎塗布にともなう陰茎酸素飽和度の時間的推移を示したグラフである。

数字 : 製剤番号

図6は、製剤1、製剤21、製剤61の陰茎塗布にともなう陰茎硬度の時間的推移を示したグラフである。

数字 : 製剤番号

図7は、製剤1、製剤21、製剤61の尿道内投与にともなう陰茎温度の時間的推移を示したグラフである。

数字 : 製剤番号、\*:P<0.05、\*\*:P<0.01対製剤61、†:P<0.05対製剤21

図8は、製剤1、製剤21、製剤61の尿道内投与にともなう酸素飽和度の時間的推移を示したグラフである。

数字 : 製剤番号

図9は、製剤1、製剤21、製剤61の尿道内投与にともなう陰茎硬度の時間的推移を示したグラフである。

数字 : 製剤番号

図10は、製剤1、製剤21、製剤59の陰茎塗布にともなう早朝勃起の有無を示したグラフである。

図11は、粉末製剤噴霧装置の断面図である（左：正面図、右：側面図）。

1 : 粉末製剤内蔵セル、2 : セル送り装置、3 : セル密閉用薄膜切開熔刃、  
4 : ガス噴射用押しボタン、5 : ガスボンベ、6 : 噴射用管。

発明を実施するための最良の形態

本発明の陰茎勃起機能障害の予防・治療又は性交機能改善用の製剤は、陰茎に

外用投与するためのPGI<sub>2</sub>誘導体を含むハイドロゲル製剤である。

本発明におけるPGI<sub>2</sub>誘導体としては、末梢循環障害の治療剤等として知られている公知のPGI<sub>2</sub>誘導体が包含され、特に4, 8-インターm-フェニレンプロスタグランジンI<sub>2</sub>誘導体（例えば、特公平2-12226号公報、特公平2-57548号公報、特公平1-53672号公報等）が好ましく、具体的には、例えばベラプロスト、リマプロスト、イロプロスロト、クリンプロスト、アタプロスト、シプロスチン、ナクサプロステン、タプロステン、シカプロスト、ピミルプロスト、CH-169及びSM-10902又はこれら塩等が挙げられる。このうち、陰茎血流増加作用及び陰茎勃起誘発効果の点から、ベラプロストナトリウム（（+）-（1R\*, 2R\*, 3aS\*, 8bS\*）-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(E)-（3S\*）-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-イニル]-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-5-ブタン酸ナトリウム）が特に好ましい。

本発明のPGI<sub>2</sub>誘導体は、公知の方法（特開昭58-124778号公報、特公平6-62594号公報等）により合成すればよく、また、市販の製剤から抽出精製して得ることもよい。

本発明のハイドロゲル製剤に含有されるPGI<sub>2</sub>誘導体の含有量は、製剤の総重量に対して、約0.00001～1質量%であるのが好ましく、特に0.0001～0.01質量%であるのが好ましい。

PGI<sub>2</sub>誘導体は、これを単独で陰茎へ外用投与した場合又は油性の軟膏製剤として投与した場合では、陰茎血流増加効果や勃起効果は僅かに認められるか或いは認められないが、ハイドロゲル製剤とすることにより、優れた陰茎血流増加効果を発揮し、勃起を誘発する。従って、本発明の製剤は、陰茎勃起機能障害の予防又は治療のための外用製剤として有用である。

そして更に、当該ハイドロゲル製剤は、優れた保湿効果及び摩擦抵抗減少効果を同時に発揮する。薬剤を局所に塗布した後すぐに投与部位が乾燥すると薬剤が

剥脱してしまい、性交直前での塗布が必須となる。また、女性側に膣粘膜分泌液の減少という問題がある場合には挿入が困難となる場合がある。従って、陰茎勃起誘発作用に加えて保湿作用及び摩擦抵抗減少作用を併せ持つ本発明のハイドロゲル製剤は、性交を円滑に行わしめるための性交機能改善剤となり得る。

本発明のハイドロゲル製剤において、ハイドロゲルを形成するために用いられる物質（ゲル化剤）は、水と接触すると水を吸収して膨潤し、ハイドロゲル粒子を形成する高分子であり、例えば多糖類、蛋白質、合成ポリマー等が挙げられる。具体的には、寒天、カラギーナン、ファースレラン、アルギン酸塩、昆布抽出物、フコイダン等の海藻抽出物又はその成分であるウロン酸；グアーガム、ローカストビーンガム、タマリンド種子多糖類、タラガム、カシアガム等の植物種子粘質物質；ペクチン、アラビノガラクトサン等の植物果実粘質物；キサントガム、ブルラン、デキストラン、ジュランガム等の微生物産生粘質物；コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸又はその塩、デルマタン硫酸等のムコ多糖類；ゼラチン、アルブミン、カゼイン、アテロコラーゲン等の動物蛋白質；大豆蛋白質、小麦蛋白質等の植物蛋白質；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース等のセルロース及びその誘導体；澱粉、澱粉リン酸エステル、澱粉グリコール酸エステル等の澱粉及びその誘導体、ポリビニルアルコール、ポリアクリレート、ポリエチレンオキシド等の合成ポリマーが挙げられ、これらは1種以上組み合わせる用いるのが好ましい。

中でも、陰茎血流増加効果、陰茎勃起誘発効果及び摩擦減少効果の点から、アルギン酸塩、昆布抽出物、フコイダン等の海藻抽出物、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸塩等のムコ多糖類、ゼラチン、アテロコラーゲン等の動物蛋白質、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース等のセルロース誘導体を用いるのが好ましく、特に昆布抽出物、フコイダン、ヒアルロン酸塩（例えばナトリウム塩）、アルギン酸塩（例えばナトリウム塩）、カルボキシメチルセルロースを用いるのが好ましく、これらを2種以上組み合わせる用いるのが更に好ましい。

本発明のハイドロゲル製剤に含有されるゲル化剤の配合量は、陰茎勃起誘発効果、保湿効果、摩擦抵抗減少効果等を考慮すると、製剤の総重量に対して、好ましくは約0.1～50重量%、より好ましくは約5～20重量%である。

本発明のハイドロゲル製剤には、組成物の安定性を高めるために、例えば乳酸系、リン酸系、クエン酸系、酒石酸系の緩衝剤を配合することができる。本発明のハイドロゲル製剤は、これらの緩衝剤を適宜用いて、pH6.0～8.0、好ましくは7.4に調整するのが望ましい。

また、本発明のハイドロゲル製剤には、適宜、保湿剤、溶解助剤、安定化剤、着香剤、着色剤等を配合しても良く、更に必要に応じて経皮吸収性や摩擦減少作用を向上させたり、使用感を向上させる目的で、例えばエリスリトール、キシリトール、ソルビトール、グリセリン、ジグリセリン、ブチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の糖アルコールや多価アルコール類、塩化カリウム、塩化ナトリウム等の無機塩類、親水ワセリン等を配合することができる。特に塗布剤とする場合には親水ワセリンを配合するのが好ましい。

また、本発明のハイドロゲル製剤には、血流増加作用、性機能増強作用等を有する薬効成分、例えばホルモン剤、催淫剤、精子産生促進剤、一酸化窒素産生剤、ホスホジエステラーゼ5阻害剤等を、安全性を害さない範囲で配合することができる。当該成分として、例えばプロピオン酸テストステロン（男性ホルモン剤）、塩酸ヨヒンビン（催淫剤）、アミノ酸類（リジン（精子産生促進剤）、アルギニン（一酸化窒素産生剤）等）、シデナフィル（ホスホジエステラーゼ5阻害剤）等が挙げられる。

本発明のハイドロゲル製剤は、上記の各成分を水に溶解させてゲル化したゲル剤の他、各成分を粒子径5～30ミクロンの微粒子とした粉末ゲル製剤であってもよい。粉末ゲル製剤の場合は、そのまま局所に塗布し、当該部位の分泌液や必要に応じて添加された水分によりゲル化される。粉末ゲル製剤とする場合には、必要に応じて公知の滑沢剤（例えばタルク、ステアリン酸等）、結合剤（例えば

デンプン、デキストリン等)、希釈剤(例えばデンプン、乳糖、ブドウ糖、白糖等)、着色剤、保存剤等を添加してもよい。

本発明のハイドロゲル製剤の製造法は、公知のゲル製剤の製造に準じて行えばよく、例えば、PGI<sub>2</sub>誘導体を水に溶解させた後、得られた溶液にゲル化剤を分散させ、必要に応じて他の成分を添加して溶解し、得られた溶液を室温下で放置してゲル化させることにより製造することができる。

また、粉末ゲル製剤とする場合には、例えば、PGI<sub>2</sub>誘導体、ゲル化剤、必要に応じて希釈剤等を混合し、ホモゲナイザーを用いて微粒子化すればよい。

本発明のハイドロゲル製剤は、主に陰茎の亀頭、包皮、陰茎頸部、陰茎幹、陰囊、尿道を含む陰茎領域に適用するための外用剤であり、これらの皮膚ないしは粘膜患部への適用に適した任意の形状を有することができる。尚、尿道内投与の場合には、必要時に直接或いはフレキシブルチューブ(図1参照)、押し出し瓶等の尿道内に挿入可能な器具によって注入投与される。また、粉末ゲル製剤の場合は、粉末製剤噴霧装置(図11参照)を使うと効率良く局所に塗布できる。

本発明ハイドロゲル製剤の投与量は、塗布投与の場合には1回投与当たり0.1~5g、好ましくは0.5~1.0gであり、尿道内投与の場合には、1回投与当たり0.1~5.0g、好ましくは0.25~0.5gである。

## 実施例

### 実施例1 ハイドロゲル製剤の調製

常温下で、ベラプロストナトリウム100 $\mu$ g、昆布抽出液1mL及びヒアルロン酸ナトリウム0.5gを混合し、生理食塩水を加えて総量を10mLとし、30分前後均一に攪拌混合してゲル化せしめ、製剤1を調製した。

尚、昆布抽出液については、生の根昆布10gに蒸留水5mLを加えミキサーにより5分間粉碎し15mLの溶液を得、これを、遠沈器により5000回転/分、30分遠心分離し、得られた透明なねばる液体(4mL)を抽出液として用



いた。

ベラプロストナトリウムについては、市販の錠剤（「ドルナー錠」（東レ・山之内））から抽出した。

同様にして、表1～5に示す製剤（本発明品）を調製した。

尚、表中の各成分については、市販品を使用した。

表 1

		製剤番号						
		1	2	3	4	5	6	7
ベラプロストナトリウム( $\mu$ g)		100	100	100	100	100	100	100
ゲル化剤	昆布抽出液 (mL)	1	1	1		1	1	1
	ヒアルロン酸ナトリウム(g)	0.5						
	コンドロイチン硫酸(g)			0.5				
	ヒドロキシセルロース(g)				0.5			
	カルボキシメチルセルロース(g)					0.5		
	ゼラチン(g)						0.5	
	アルギン酸ナトリウム150(g)							0.5
生理食塩水		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全 量(mL)		10	10	10	10	10	10	10
摩擦力低下率 (%)		72	72	48	60	67	55	60

表 2

		製剤番号		
		8	9	10
ベラプロストナトリウム( $\mu$ g)		100	100	100
ゲル化剤	フコイダン (mL)	1	1	1
	ヒアルロン酸ナトリウム(g)	0.5		
	カルボキシメチルセルロース(g)			0.5
生理食塩水		適量	適量	適量
全 量(mL)		10	10	10
摩擦力低下率 (%)		65	60	66

表 3

		製剤番号								
		11	12	13	14	15	16	17	18	19
ベラプロストナトリウム(μ g)		100	100	100	100	100	100	100	100	100
ゲル化剤	ヒアルロン酸ナトリウム(g)	0.5								0.5
	カルボキシメチルセルロース(g)		0.5					0.5	0.5	
	ヒドロキシプロピルセルロース(g)				0.5					
	ゼラチン(g)					0.5				
	コンドロイチン硫酸(g)						0.5			
	ポリビニルアルコール(g)			0.5					0.1	0.1
	親水ワセリン(g)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	ポリエチレングリコール(g)								0.5	
	生理食塩水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	全 量(mL)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
摩擦力低下率 (%)		60	62	55	49	57	45	65	40	65

表 4

		製剤番号								
		21	22	23	24	25	26	27	28	29
ベラプロストナトリウム(μ g)		100	100	100	100	100	100	100	100	100
ゲル化剤	ヒアルロン酸ナトリウム(g)	0.5		0.5						
	カルボキシメチルセルロース(g)				0.5					
	ヒドロキシプロピルセルロース(g)									
	ゼラチン(g)		0.5	0.5						
	コンドロイチン硫酸(g)					0.5				
	アルギン酸ナトリウム150(g)						0.5			
	アルギン酸ナトリウム600(g)								0.5	
	アテロコラーゲン(g)									0.2
	ポリビニルアルコール(g)							0.5		
	親水ワセリン(g)									
	ポリエチレングリコール(g)									
	生理食塩水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	全 量 (mL)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
摩擦力低下率 (%)		70	55	64	65	46	55	50	56	44

表 5

		製剤番号					
		48	49	57	58	59	60
ベラプロストナトリウム( $\mu$ g)		100	100	100	100	100	100
ゲル化剤	ヒアルロン酸ナトリウム(g)	0.5		0.5	0.5	0.5	0.5
	アルギン酸ナトリウム150		0.5				
	昆布抽出液(mL)			1	1	1	1
	塩化カリウム(g)	0.25					
	塩化ナトリウム(g)		0.25				
	プロピオン酸テストステロン(mg)			0.1			
	塩酸ヨヒンビン(mg)				100		
	リジン(mg)					500	
	アルギニン(mg)						500
	生理食塩水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	全 量(mL)	10	10	10	10	10	10
摩擦力低下率 (%)		55	55	—	—	—	—

— : 試験せず

また、比較として表 6 ~ 11 の製剤 (比較品) を調製した。

&lt;比較品&gt;

表 6

		製剤番号
		20
ベラプロストナトリウム( $\mu$ g)		100
ゲル化剤	カルボキシメチルセルロース(g)	0.5
	親水軟膏(g)	9.5
	生理食塩水	適量
	全 量(mL)	10
摩擦力低下率 (%)		-15

&lt;比較品&gt;

表 7

	製剤番号					
	30	31	32	33	34	35
ベラプロストナトリウム( $\mu$ g)	100	100	100	100	100	100
吸水軟膏(g)	10					
親水軟膏(g)		10				
オリーブ油(mL)			10			
流動パラフィン(mg)				10		
大豆油(mL)					10	
馬油(mL)						10
生理食塩水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全 量(mL)	10	10	10	10	10	10
摩擦力低下率 (%)	-57	-40	37	25	30	20

&lt;比較品&gt;

表 8

	製剤番号				
	36	37	38	39	47
ベラプロストナトリウム( $\mu$ g)	100	100	100	100	100
大豆油(mL)	1				
ヒドロキシセルロース(g)	0.5				
親水ワセリン(g)		10			
ポリエチレングリコール(g)			10		
ソルベース(g)				10	
乳糖(g)					1
生理食塩水	適量	適量	適量	適量	適量
全 量(mL)	10	10	10	10	10
摩擦力低下率 (%)	30	-10	15	10	-5

&lt;比較品&gt;

表 9

		製剤番号						
		40	41	42	43	44	45	46
ベラプロストナトリウム( $\mu$ g)		100	100	100	100	100	100	100
塩化ベンザルコニウム(g)		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2		
塩化カプリルジメチルベンジルアンモニウム(g)							0.2	
塩酸タムスロシン(g)								0.02
ゲル化剤	ポリビニルアルコール(g)	1						
	カルボキシメチルセルロース(g)		1					
	昆布抽出液 (mL)			1				
	ヒアルロン酸ナトリウム(g)						1	
	親水ワセリン(g)				1			
	ミノドロロン酸(g)					1		
	オレイン酸ナトリウム(g)							0.02
	生理食塩水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	全 量(mL)	10	10	10	10	10	10	10
摩擦力低下率 (%)		42	55	60	25	31	25	30

&lt;比較品&gt;

表 10

		製剤番号						
		50	51	52	53	54	55	56
ニコランジル(mg)		100						
ニフェジピン(mg)			100					
ジルチアゼム(mg)				100				
ニトロール(mg)					10			
プロプレス(mg)						20		
ファスチジル(mg)							0.2	
プロスタグランジンE <sub>1</sub> (mg)								0.1
ゲル化剤	昆布抽出液 (mL)	1					1	
	ヒアルロン酸ナトリウム(g)	0.5				0.5	0.5	0.5
	フコダイン (mL)		1					
	ヒドロキシセルロース(g)							
	カルボキシメチルセルロース(g)			0.5				
	ゼラチン(g)		0.5					
	アルギン酸ナトリウム150(g)				0.5			
	親水ワセリン(g)			1				
	生理食塩水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	全 量(mL)	10	10	10	10	10	10	10
摩擦力低下率 (%)		—	—	—	—	—	—	—

— : 試験せず

&lt;比較品&gt;

表 1 1

	製剤番号	
	61	62
ベラプロストナトリウム( $\mu$ g)	100	
リマプロスト( $\mu$ g)		100
生理食塩水	適量	適量
全 量(mL)	10	10
摩擦力低下率 (%)	8	5

## 実施例 2 摩擦抵抗減少作用の検討

膣側の分泌低下にともなう摩擦増加を改善するためには、上述の製剤に摩擦抵抗を減少せしめる作用があるのが好ましい。そこで、インビトロの検討を行った。

方法：製剤のうち、水溶性ないしは、水にまざるものについては生理食塩水を加えることにより 10 倍に希釈し十分混和し、また、水に混和しないものについてはそのまま、顕微鏡用デッキグラス上に 0.5 mL をのせた。ついで、その上に下面が滑らかな 5 g の分銅（重さ測定用）をのせ、日本光電製張力計に糸で連結し、微動装置を用い、徐々に引っ張り、発生した張力を、三栄測器社製記録計に記録し、分銅が動き出す寸前の最大発生張力をもって、摩擦抵抗とし、生理食塩水を乗せた場合におけるそれと比較し、摩擦抵抗の減少率を計算した。すなわち、減少率が大きいほど、摩擦減少効果があることになる。結果を表 1 ～ 1 1 に併せて示す。

摩擦抵抗減少率は、昆布抽出液、フコイダン、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースをゲル化剤としたもの、親水ワセリンを添加したもので、顕著であった。

## 実施例 3 臨床的検討

## (1) 対象

60～69歳の医療従事者で、早朝勃起が見られない5名を対象とした。口頭によるインフォームドコンセントを得た後に、平成13年5月から15年2月に

かけて下記のごとく検討を行った。

室温 25℃、湿度 60% に、下半身脱衣状態で 5 分間安静を保ったあと、陰茎温度、陰茎海綿体酸素飽和度、陰茎硬度を測定した。測定は、製剤投与前を対照値として、投与後 1 時間、3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、36 時間に行い、変化値を（変化値±平均誤差）表示した。3 時間後変化のない場合は効果無しとみなし中止した。

## （2）薬剤投与法

塗布法：各製剤 0.5 mL を亀頭、陰茎に満遍なく塗布した。

尿道注入法：図 1 に示す先端に柔らかいシリコン製のチューブを有する注入器を考案し、当該注入器を尿道内に挿入し、シリンダーを回転させて製剤 0.5 mL を注入した。

## （3）計測法

### 1）陰茎温度変化測定法

温度上昇は血流の増加を反映する。そこで、サーモグラフィ（NEC 社製サーモレーサー TH5108ME）による陰茎温度測定を行った。この装置では、部位を画面に表示し、その部位の温度を数値で表示できるので、同じ部位において定量し、投与前と比較した。

### 2）陰茎海綿体血液酸素飽和度（StO<sub>2</sub>）の測定法

陰茎海綿体の動脈血流が増加すると酸素飽和度が増加する。そこで、近赤外分光法により陰茎海綿体の酸素飽和度の測定を行った。すなわち、深さ 3－10 mm の部位のオキシヘモグロビン濃度(OXYHb)とデオキシヘモグロビン濃度(DEOXYHb)を測定し、それをもとに自動的に酸素飽和度を計測できる近赤外分光装置（Biomedical Science 社製 PSA-Ⅲ型）の探触子を左陰茎中央背部に固定して測定し、製剤投与前後で比較した。

### 3）陰茎硬度測定法

勃起が起こると陰茎硬度が増加する。そこで、硬度計（Hardnesstester SD6-1

1, Mitsutoyo) の探触子を陰茎の左側背部に押し当て硬度を測定し、mm表示し、投与前後で比較した。

また、プロスタグランジン E<sub>1</sub> 20  $\mu$ g を陰茎海綿体内に注射し、それによる硬度とも比較した。

#### (4) 成績

##### (A) 陰茎塗布の効果

##### (a) 陰茎温度の変化 (図 2、図 3、表 1 2)

図 2 にサーモグラフィーによる陰茎温度の測定の実例を示した。

サーモグラフィーによる温度は、低いと黒く、上昇するにつれて、紫、赤、黄色、ピンク、白に変化する。図左は塗布前の温度である。亀頭および陰茎温度は、腹部や大腿より低い。製剤 1 の塗布 6 時間目では、右のごとく、亀頭、陰茎、の温度が著明に上昇している。また、陰囊の温度も上昇している。

図 3 に主な製剤塗布後の 5 例における陰茎温度の時間的推移を示した。

ベラプロストナトリウム単独の製剤 6 1 では、温度上昇は 1 2 時間止まりであるが、昆布抽出液、ヒアルロン酸ナトリウム、生理食塩水との製剤 1、ヒアルロン酸ナトリウム、生理食塩水との製剤 2 1、さらに、塩化カリウムを加えた製剤 4 8 では、最大温度も単独より有意に高く上昇し、また、持続時間も 2 4 時間以上と延長した。また、塩化カリウム添加製剤 4 8 では、温度上昇開始が早められた。すなわち、吸収促進作用が認められた。

##### (b) 陰茎酸素飽和度の変化 (図 4、図 5、表 1 2)

図 4 に製剤 1 塗布後の陰茎酸素飽和度の時間的推移の実例を示す。この例では、酸素飽和度の増加は 2 4 時間以上持続した。図 5 に代表的製剤塗布にともなう酸素飽和度の時間的推移を示す。

##### (c) 陰茎硬度の変化 (図 6、表 1 2)

図 6 に代表的製剤塗布にともなう陰茎硬度の時間的推移を示す。

製剤 1, 2 1 では硬度の増加が 2 4 時間以上持続した。しかしながら、陰茎内



プロスタグランジンE<sub>1</sub>注射とくらべると、その増加程度は少なかった。

表 1 2

塗布による陰茎温度、硬度、陰茎海綿体酸素飽和度の最大増加値と持続時間

	製剤番号	温度変化 (度、摂氏)	温度上昇時間			硬度 (mm)	酸素飽和度 (%)
			<12	12-24	24<		
本発明品	1	4.2			*	128	41
	2	3.0		*		68	30
	3	3.1		*		52	31
	4	3.2	*			55	32
	5	4.2			*	120	39
	6	4.1		*		110	35
	7	4.3			*	122	36
	8	4.2			*	118	36
	9	1.9	*			78	27
	10	3.8			*	90	30
	11	4.1			*	120	39
	12	4.1			*	110	38
	14	3.2		*		70	28
	15	4.0		*		105	33
	16	1.3	*			30	15
	17	4.4			*	140	43
	19	4.5			*	143	44
	21	4.7			*	150	42
	22	3.7		*		60	26
	23	4.1			*	110	32
	24	4.3		*		120	35
	25	3.3		*		60	22
	26	4.5			*	147	43
	28	4.5			*	150	45
	29	3.5		*		60	22
	48	4.5			*	146	43
	49	4.2			*	130	37
比較品	40	4.1		*		48	30
	41	4.0		*		49	28
	42	2.3	*			40	30
	43	1.2	*			20	25
	44	2.0	*			25	20
	45	4.1		*		98	33
	46	1.3	*			30	17
	57	4.4			*	145	40
	58	4.2			*	136	39
	59	4.2			*	141	41
	60	4.3			*	144	38
	61	2.8		*		130	32
	62	1.4	*			70	26

### 3) 前腕皮膚塗布の効果

塗布の血流増加作用が陰茎に特有か否かを検討した。すなわち、皮膚の薄い前腕屈側皮膚に下記表 1 3 に示す製剤を前腕屈側に塗布し、温度変化を測定した。

その結果、陰茎塗布で著明な温度上昇を示した製剤も、前腕皮膚の温度を上昇せしめなかった（表 1 3）。

表 1 3

前腕皮膚への合剤塗布に伴う温度変化

製剤番号	最大皮膚温度変化（度，摂氏）
1	0.2
5	0.3
7	-0.1
8	0.3
10	0.2
11	0.1
12	-0.2
21	0.3
26	0.1
61	0.4

## （B）尿道内注入の効果

### （a）陰茎温度の変化（図 7、表 1 4）

図 7 に代表的製剤の尿道内注入に伴う陰茎温度の経時的推移を示す。

ベラプロストナトリウム単独では、温度上昇の度合いも、その持続時間も短かったが、製剤 1 2、2 6 では、有意に温度上昇程度も、その持続時間も延長した。

（b）陰茎酸素飽和度の変化を図 8 及び表 1 4 に、陰茎硬度の変化を図 9 及び表 1 4 に示す。

表 1 4

尿道内注入による陰茎温度、硬度、陰茎海綿体酸素飽和度の最大変化と持続時間

	製剤番号	温度変化 (度、摂氏)	温度上昇時間			硬度(mm)	酸素飽和度(%)
			<12	12-24	24<		
本 発 明 品	1	4.0			*	130	41
	2	3.5		*		80	32
	3	2.7		*		70	29
	4	2.6		*		71	28
	5	3.6			*	120	37
	6	2.7		*		117	36
	7	4.2			*	140	40
	8	3.6			*	110	35
	9	2.4		*		70	22
	10	3.7			*	122	35
	11	4.3			*	155	44
	12	3.9			*	120	40
	14	2.7		*		83	26
	15	3.6		*		140	37
	16	2.2		*		60	22
	17	4.1			*	135	39
	19	4.2			*	130	42
	21	4.3			*	155	44
	22	2.9		*		110	30
	23	3.9			*	130	40
	24	4.0			*	126	37
	25	2.4		*		56	20
	26	3.9			*	130	38
	28	3.7			*	120	35
	29	2.2		*		60	21
	48	4.1			*	145	39
	49	3.8			*	132	33
	57	3.9			*	140	40
	58	4.0			*	138	40
	59	3.8			*	150	41
	60	3.8			*	124	33
比 較 品	47	2.3	*			50	17
	55	-0.3				-10	8
	56	4				15	10
	61	2.7		*		100	35
	62	1.0	*			98	20

## 4) 早朝勃起についての検討

早朝勃起は、勃起能力があることを示す良い指標である。そこで、早朝勃起が見られない5例について、3日間連続塗布を行い、早朝勃起が起こるか否かを検討し、一回でもあれば、効果ありとみなした。

結果を図10に、その結果を示す。製剤1及び21で勃起が誘発され、リジンを加えた製剤59では全例で勃起が誘発された。

## 5) 塗布剤の剥脱と副作用についての検討

外用塗布の場合、塗布しても乾燥により剥脱してしまえば、血流増加作用も摩擦低下作用も減弱してしまう。また、副作用があれば、臨床的には使用できない。そこで、剥脱、副作用（疼痛、糜爛、出血）及び禁忌について検討した。結果を、表15～16に、血流増加作用及び勃起作用のまとめと併せて示す。

表 1 5

塗布後の効果と剥脱の有無および副作用

	製剤番号	血流増加作用		勃起作用	剥脱	副作用			禁忌
						疼痛	糜爛	出血	
本発明品	1	*	+++	++	—	—	—	—	
	2		++	+	—	—	—	—	
	3		++	+	+	—	—	—	
	4		++	+	—	—	—	—	
	5	*	+++	++	—	—	—	—	
	6		+++	++	—	—	—	—	
	7	*	+++	++	—	—	—	—	
	8	*	+++	+	—	—	—	—	
	9		+	+	—	—	—	—	
	10	*	++	+	—	—	—	—	
	11	*	+++	++	—	—	—	—	
	12	*	+++	++	—	—	—	—	
	14		++	+	—	—	—	—	
	15		+++	++	—	—	—	—	
	16		+	—	—	—	—	—	
	17	*	+++	++	—	—	—	—	
	19	*	+++	++	—	—	—	—	
	21	*	+++	++	—	—	—	—	
	22		++	+	+	—	—	—	
	23	*	+++	++	+	—	—	—	
	24		+++	++	+	—	—	—	
	25		++	+	+	—	—	—	
	26	*	+++	++	+	—	—	—	
	28	*	+++	++	+	—	—	—	
	29		++	+	—	—	—	—	
	48	*	+++	++	—	—	—	—	
	49	*	+++	++	—	—	—	—	
	57	*	+++	++	—	—	—	—	
	58	*	+++	++	—	—	—	—	
	59	*	+++	++	—	—	—	—	
	60	*	+++	++	—	—	—	—	

陰茎温度（摂氏） —：1度以下、+：1～2度、++：2～4度、+++：4度以上。

勃起：硬度増加（mm） —：50以下、+：50～100、++：100以上

\*：血流増加作用が24時間以上持続。

表 16

## 塗布後の効果と剥脱の有無および副作用

製剤番号	血流増加作用	勃起作用	剥脱	副作用			禁忌
				疼痛	糜爛	出血	
比較品	20	—	—	—	—	—	
	30	—	—	—	—	—	
	31	—	—	—	—	—	
	32	—	—	—	—	—	
	33	—	—	—	—	—	
	34	—	—	—	—	—	
	35	—	—	—	—	—	
	36	—	—	—	—	—	
	37	—	—	—	—	—	
	38	—	—	—	—	—	
	39	—	—	—	—	—	
	40	+++	—	+	+	+	+
	41	++	—	+	+	+	+
	42	+	—	+	+	+	+
	43	+	—	+	+	+	+
	44	++	—	+	+	+	+
	45	* ++	+	+	+	+	+
	46	+	—	+	—	—	+
	47	++	—	—	—	—	
	50	+	—	—	—	—	
	51	—	—	—	—	—	
	52	—	—	—	—	—	
	53	—	—	—	—	—	
	54	—	—	—	—	—	
	55	—	—	—	—	—	
	56	—	—	—	—	—	
	61	++	++	—	—	—	
	62	+	+	—	—	—	

陰茎温度（摂氏） —：1度以下、+：1-2度、++：2-4度、+++：4度以上。

勃起：硬度増加（mm） —：50以下、+：50-100、++：100以上

\*：血流増加作用が24時間以上持続。

以上の成績から、本発明の製剤は、陰茎への塗布投与により、陰茎血量流の上昇、陰茎硬度増加作用を発揮し、且つその持続時間が24時間以上有り、概ね剥脱せず、副作用も無いことから、1日一回の投与ですむ陰茎勃起機能障害の予防又は治療薬、或いは性交機能改善剤として臨床的に有用であると判断された。

中でも、陰茎塗布の場合、ゲル化剤として、昆布抽出液、その成分であるフコイダン（その成分であるウロン酸）、ヒアルロン酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースを用いた製剤或いはこれらに親水ワセリン

を添加した製剤でその効果が顕著であった。

尚、国際公開第 99/33491 号パンフレットには、ベラプロストナトリウムを含有するハイドロゲル製剤に、塩酸ベンザルコニウム、塩酸タムスロシン等のカチオン性薬や、ミノドロン酸、オレイン酸ナトリウム等アニオン性薬を添加した徐放化製剤が記載されているが、これらを配合した製剤（製剤 40～46）は疼痛、糜爛、出血を来たし危険であり、臨床使用は禁忌であった。

#### 6) 尿道内注入に伴う副作用の検討

前項と同様に、尿道内投与について、残尿感、疼痛、出血及び禁忌について検討した。結果を、表 17 に、血流増加作用及び勃起作用のまとめと併せて示す。

尚、塩化ベンザルコニウムなどのアニオン性表面活性剤が加わった製剤については、塗布に伴う副作用が認められたので、検討を中止した。

表 17

## 尿道内投与に伴う効果と副作用

	製剤番号		血流増加作用	勃起作用	残尿感	疼痛	出血	禁忌
本発明品	1	*	+++	++	—	—	—	
	2		++	+	—	—	—	
	3		++	+	—	—	—	
	4		++	+	—	—	—	
	5	*	+++	++	—	—	—	
	6		++	++	—	—	—	
	7	*	+++	++	—	—	—	
	8	*	+++	++	—	—	—	
	9		++	+	—	—	—	
	10	*	+++	++	—	—	—	
	11	*	+++	++	—	—	—	
	12	*	+++	++	—	—	—	
	14		++	+	—	—	—	
	15		+++	++	—	—	—	
	16		++	+	—	—	—	
	21	*	+++	++	—	—	—	
	22		++	++	—	—	—	
	23	*	+++	++	—	—	—	
	24	*	+++	++	—	—	—	
	25		++	+	—	—	—	
	26	*	+++	++	—	—	—	
	28	*	+++	++	—	—	—	
	29		++	+	—	—	—	
	47		++	+	—	—	—	
	57	*	+++	++	—	—	—	
	58	*	+++	++	—	—	—	
比較品	55		—	—	—	—	—	
	56		—	—	+	—	—	
	61		+++	++	—	—	—	
	62		+	+	—	—	—	

温度上昇： —：<1、+：1—2、++：2—3、+++：3<

硬度増加： —：<50、+：50—100、++：100<

\*：温度上昇が24時間以上持続したもの。

以上の成績から、本発明の製剤は、尿道内注入投与により、陰茎温度の上昇すなわち血流増加作用と陰茎硬度増加作用を発揮し、その効果は24時間以上持続し、副作用もみられなかった。この場合においても、ゲル化剤として昆布抽出液、フコイダン、ヒアルロン酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム等を用いたものが優れた効果を発揮し、更に親水ワセリンを添加したものがより優れた効果を発揮した。

#### 実施例 4 粉末ゲル製剤の調製

上記のゲル剤投与で有効であった代表的組み合わせについて、粉末製剤を調製した。

(1) ベラプロストナトリウム、アルギニン酸ナトリウム、乳糖（希釈剤）を 0.0002 : 0.5 : 9.5 の重量割合で混合し、ホモゲナイザーを用い 5 ~ 30 ミクロンに微粒子化した（製剤 63）。

(2) 同様に、ベラプロストナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、乳糖を 0.0002 : 0.5 : 9.5 の割合で混合し、ホモゲナイザーで微粒子化した（製剤 64）。

(3) コンプ抽出液 1 mL を真空乾燥せしめ 0.2 g の乾燥粉末を得た。そこで、ベラプロストナトリウム、アルギニン酸ナトリウム、昆布抽出液粉末、乳糖を 0.0002 : 0.5 : 0.5 : 9.0 の割合で混合し、同様に微粒子化した（製剤 65）。

(4) ベラプロストナトリウム、乳糖を 0.002 : 10 の割合で混合し同様に微粒子化した（製剤 66）。

#### 実施例 5 粉末製剤投与

(1) 粉末製剤を市販の化粧用パフを用い陰茎部表面に塗布する。塗布すると、亀頭頸部からの分泌液で徐々にゲル化する。必要により、少量の水分を表面に加えると、ゲル製剤と同様摩擦低下効果を発揮する。

(2) 図 11 に示した粉末製剤噴霧装置を考案した。図 11 の 1 は粉末製剤を入れたセルで、2 により円盤状に配列したセルをひとつずつ送るつまみであり、セルが送られるとセルの両端を密閉している薄膜が 3 の刃により切開され、4 の押しボタンを押すと 5 のボンベないの生体適合性ガスが噴射され、それにより、セル内の粉末製剤が 6 の管（樹脂製、金属製のいずれでも良い）を通り噴出される。

セルの容量は 0.1 mL から 1 mL、望ましくは 0.25 ~ 0.5 mL、セルの個数は 1 ~ 100 であるが、望ましくは 10 ~ 30 である。ガスのかわりに、手動の



空気加圧装置を用いても良い。図 11 の装置を用いれば、定量的投与もできる。  
また、尿道内投与も可能である。尿道内投与の場合も、分泌液により徐々にゲル化される。

#### 実施例 6 粉末製剤投与による臨床的検討

ゲル製剤を投与したと同じ症例について、実施例 4 で調製した粉末製剤（製剤 63～66）を 0.25 g パフを用いて陰茎部に塗布した。結果を表 22 に示す。

表 22 に示すごとく、いずれの製剤でもゲル剤とほぼ同等の効果が得られた。  
副作用は見られなかった。

表 22

粉末製剤の塗布に伴う、陰茎温度、硬度、酸素飽和度の最大増加度

製 剤	陰茎温度 (度、摂氏)	温度上昇の持続時間 (時間)	硬度 (mm)	酸素飽和度 (%)
製剤 63	4.4	24<	119	46
製剤 64	4.6	24<	120	43
製剤 65	4.8	24<	130	45
製剤 66	4.9	12-24	110	4.7

#### 産業上の利用可能性

本発明のヒドロゲル製剤は、陰茎領域に外用投与するための、局所外用製剤であり、亀頭、陰茎の皮膚又は粘膜から良好に吸収され、亀頭、陰茎血流量を増加せしめ、陰茎勃起を誘発し、同時に優れた保湿効果及び摩擦抵抗減少効果を発揮する。

従って、この製剤を用いることにより、男性側の陰茎勃起機能障害を予防又は治療することができるとともに、女性側の膣分泌障害による抵抗増加による挿入障害も同時に解消できる。すなわち、高齢者を含む性交機能障害を有する患者の性生活を正常化して QOL の改善を図ることができる。

## 請求の範囲

1. プロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体を含有する陰茎勃起機能障害の予防又は治療用のハイドロゲル局所外用製剤。
2. プロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体を含有する性交機能改善用のハイドロゲル局所外用製剤。
3. プロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体が、4, 8-インターm-フェニレンPG I<sub>2</sub>誘導体である請求項1又は2記載の製剤。
4. プロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体が、ベラプロストナトリウムである請求項1又は2記載の製剤。
5. 海藻抽出物、ムコ多糖類、動物蛋白質及びセルロース誘導体から選ばれる1種又は2種以上をゲル化剤とする請求項1～4のいずれか1項記載の製剤。
6. アルギン酸塩、昆布抽出物、フコイダン、ウロン酸、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸塩、ゼラチン、アテロコラーゲン及びカルボキシメチルセルロースから選ばれる1種又は2種以上をゲル化剤とする請求項1～4のいずれか1項記載の製剤。
7. 更に親水ワセリンを含むものである請求項1～6のいずれか1項記載の製剤。
8. 更に無機塩類を含むものである請求項1～7のいずれか1項記載の製剤。
9. 更に男性ホルモン剤、催淫剤、精子産生促進剤、一酸化窒素産生剤、アミノ酸類及びホスホジエステラーゼ5阻害剤から選ばれる1種又は2種以上を含むものである請求項1～8のいずれか1項記載の製剤。
10. 陰茎領域に投与するものである請求項1～9のいずれか1項記載の製剤。
11. 塗布剤又は尿道内注入剤である請求項1～9のいずれか1項記載の製剤。
12. 粉末ゲル製剤である請求項1～11のいずれか1項記載の製剤。
13. 陰茎勃起機能障害の予防又は治療用局所外用製剤を製造するためのプロ

スタグランジン I<sub>2</sub>誘導体を含有するハイドロゲルの使用。

14. プロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体を含有するハイドロゲル局所外用製剤を患者の陰茎又は尿道に投与することを特徴とする陰茎勃起機能障害の処置方法。

図 1

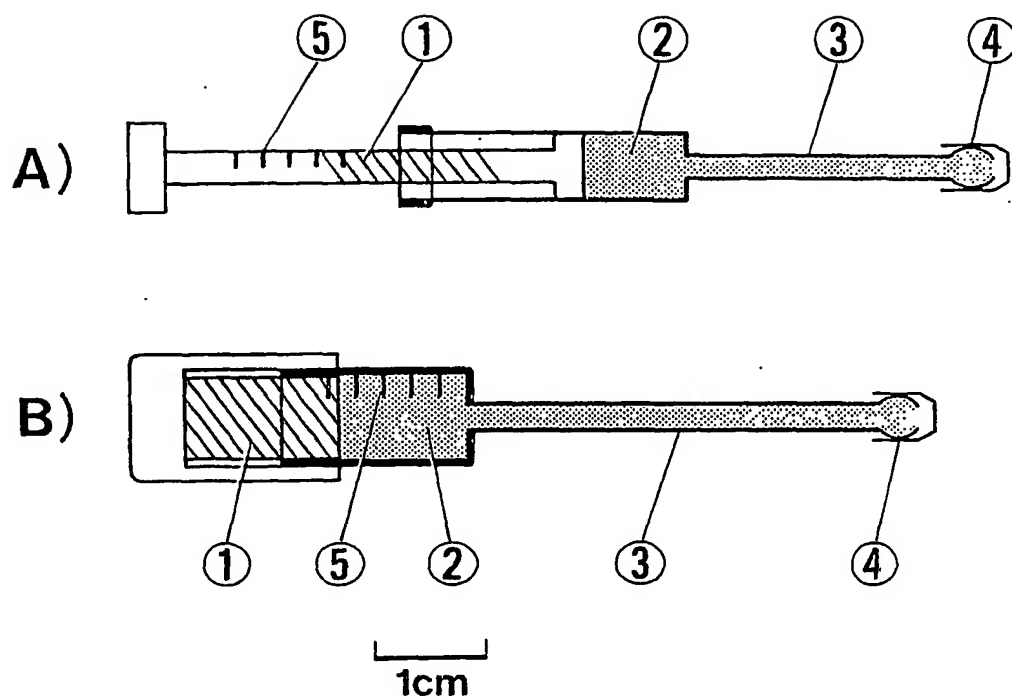


図 2



図 3

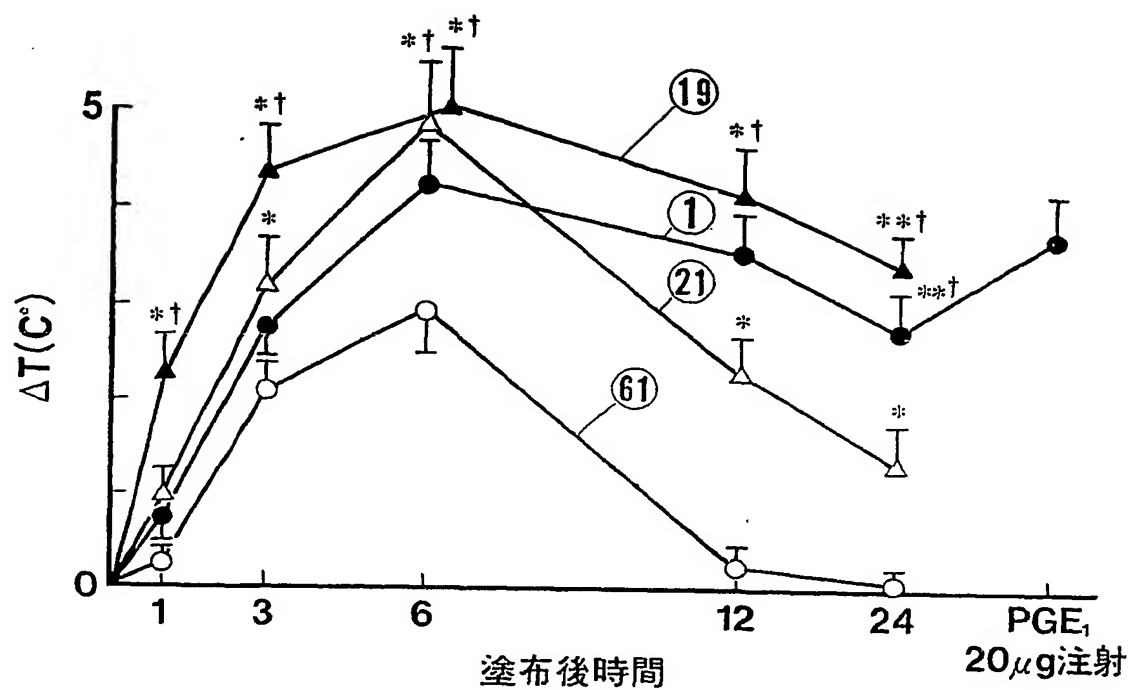


図 4

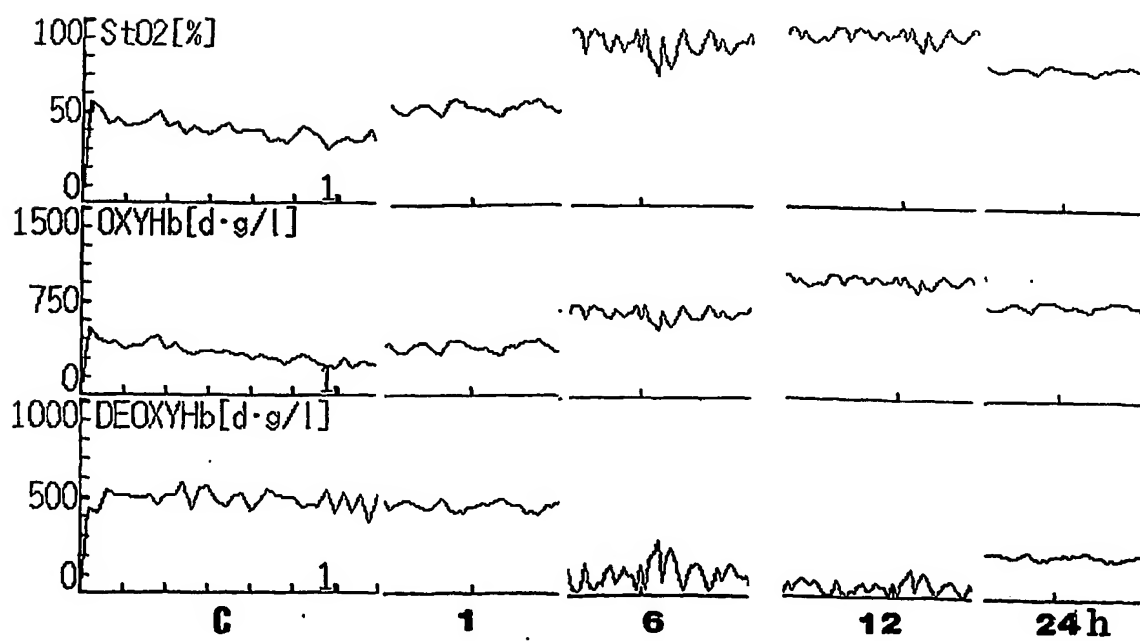


図 5

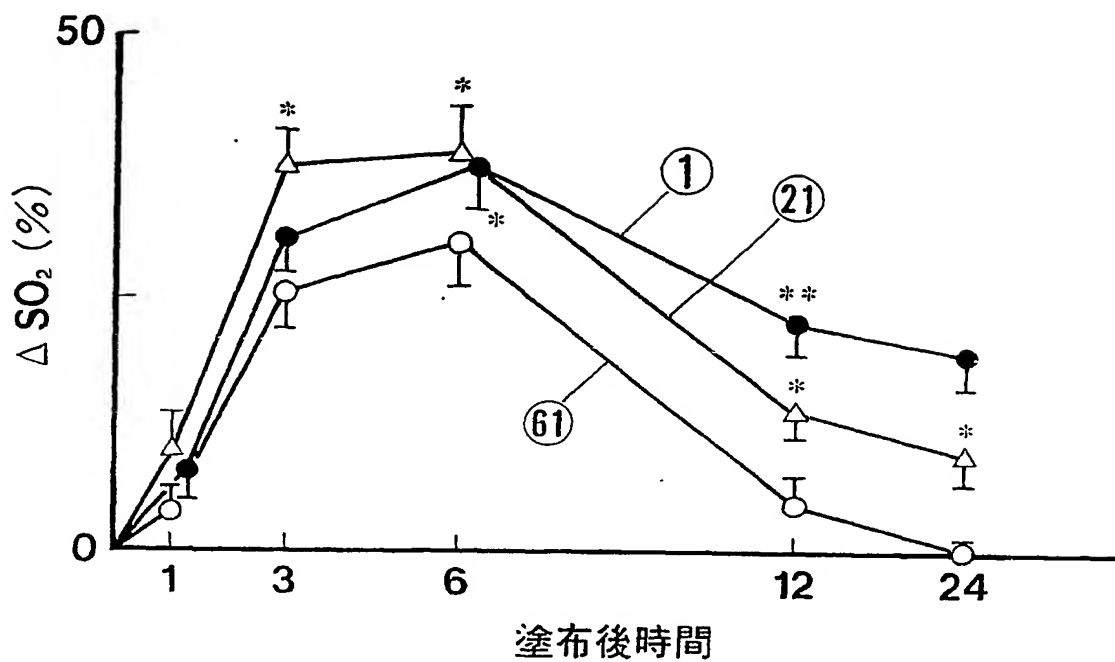


図 6

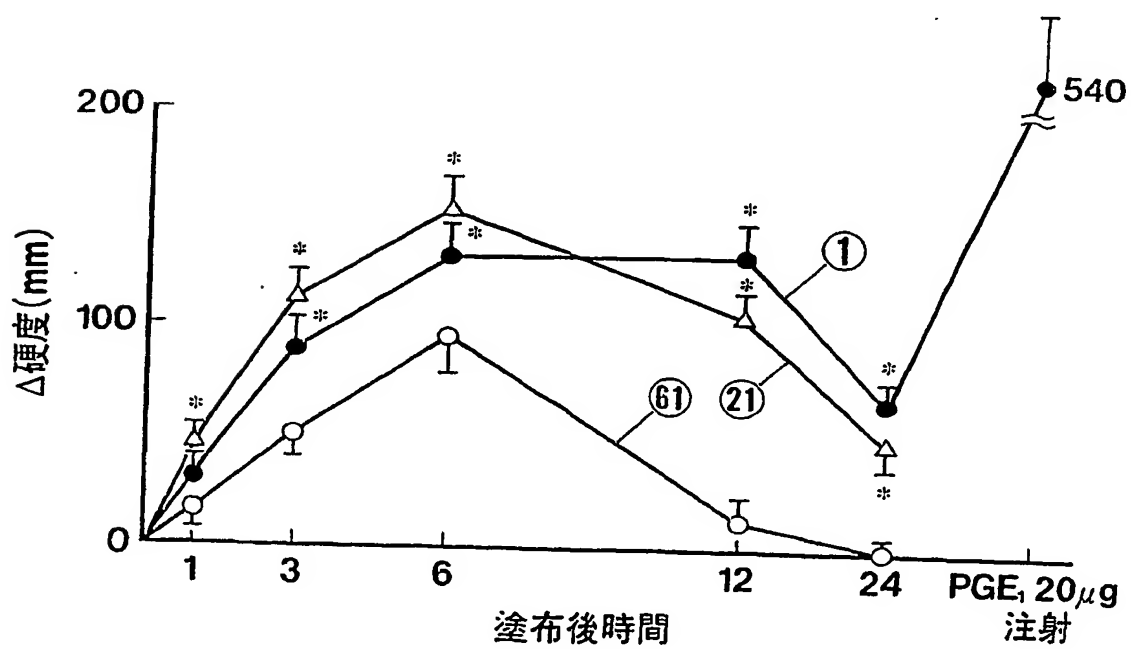


図 7

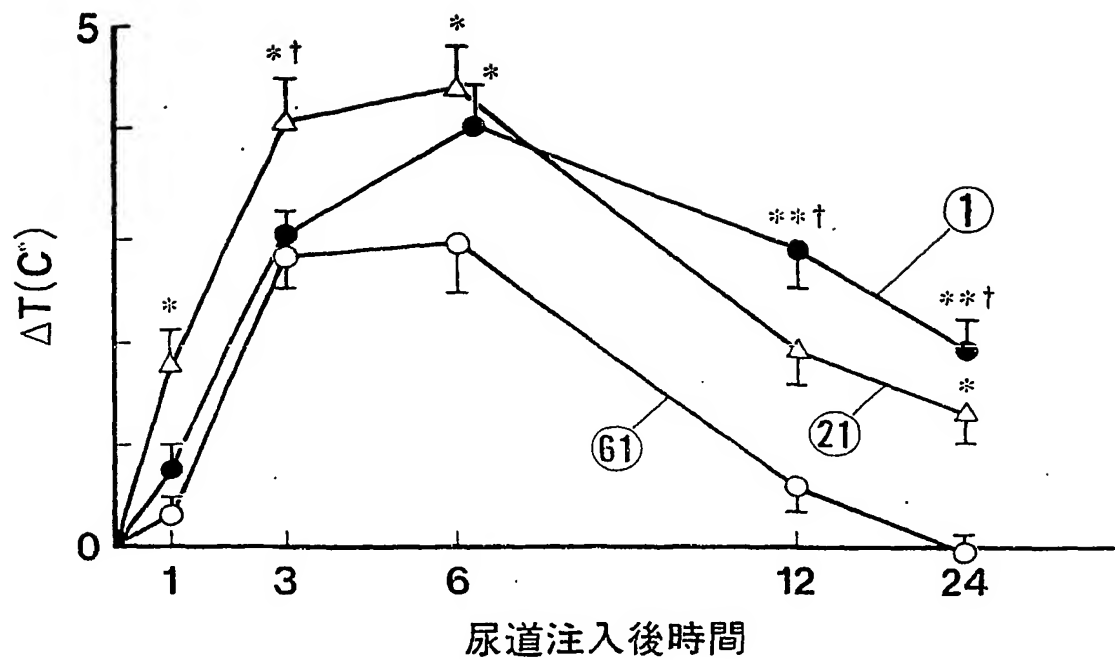


図 8

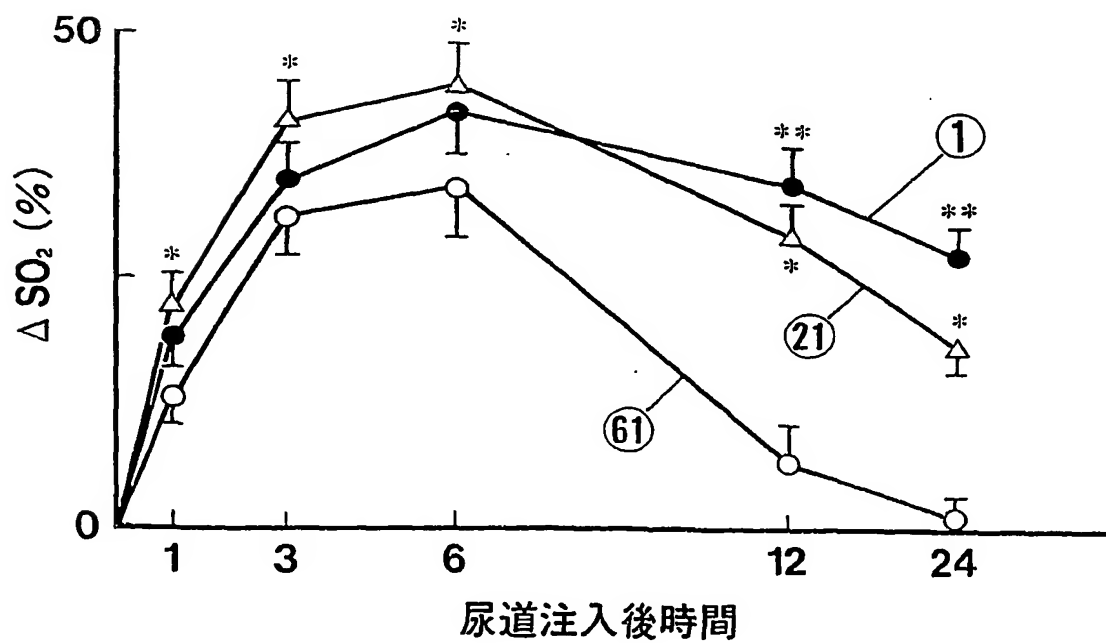




図 9

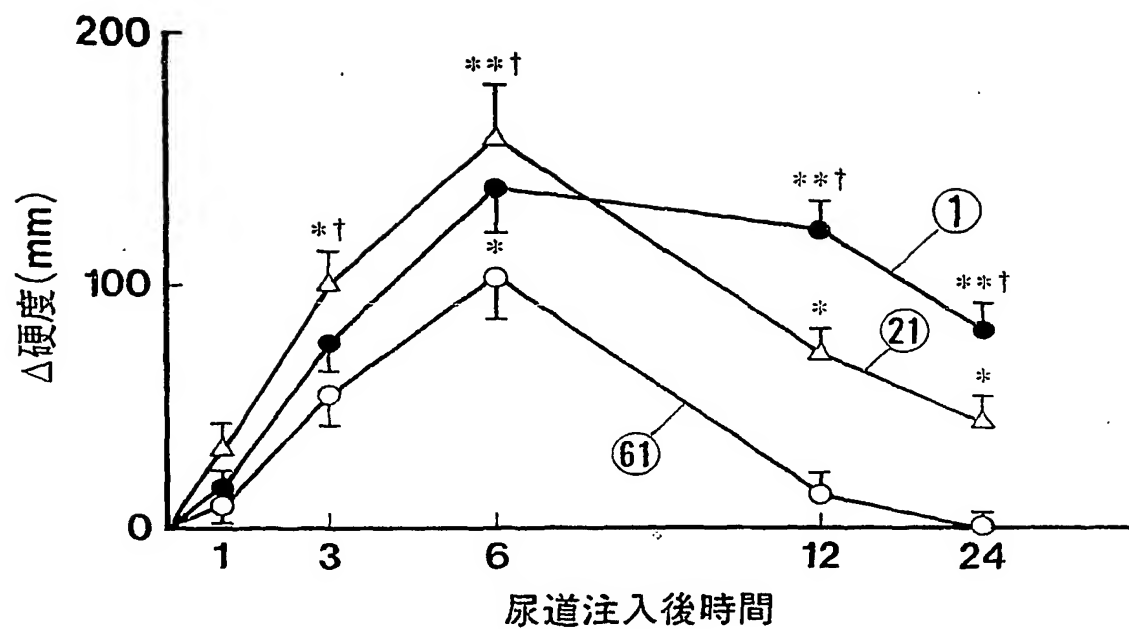


図 10

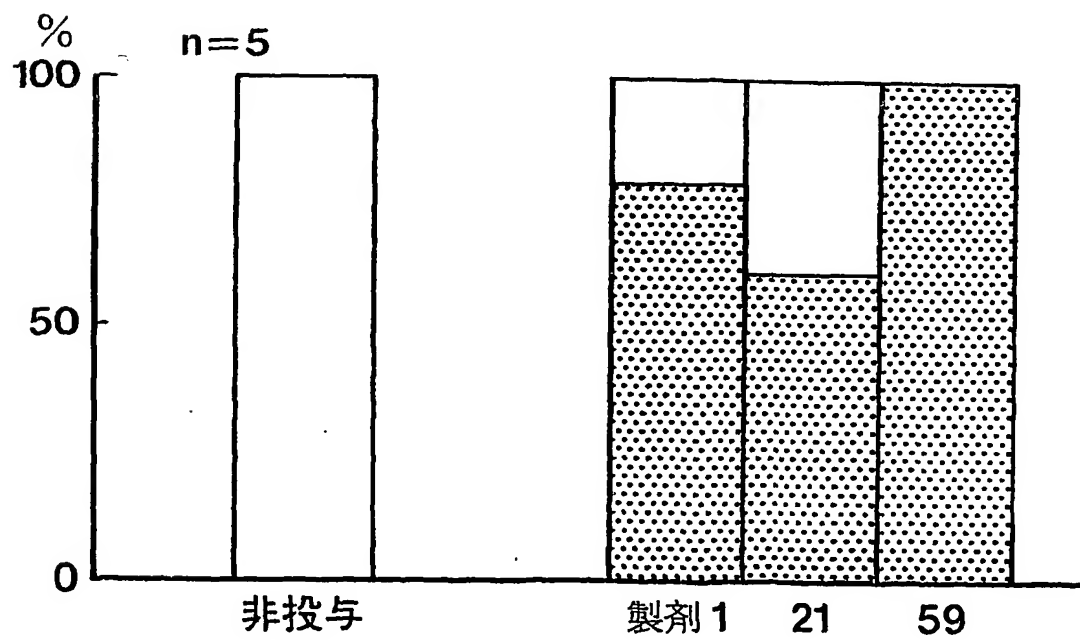
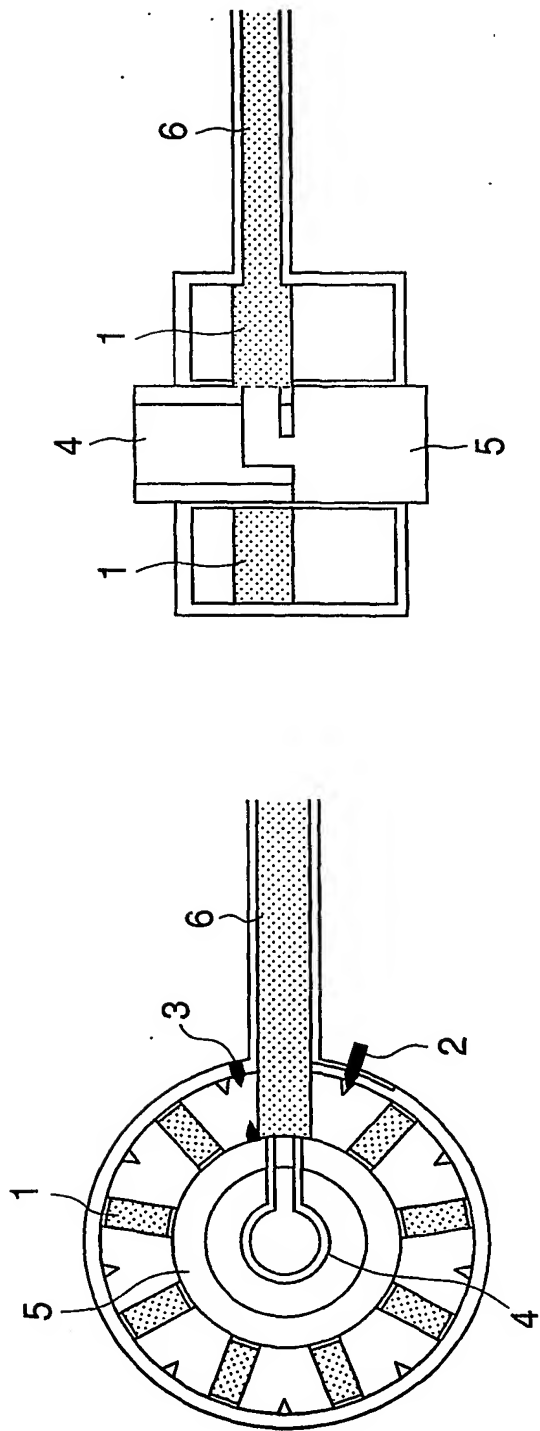


図11



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/08031

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 45/00, 9/107, 9/14, A61P15/10, 43/00 111

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 45/00, 9/107, 9/14, A61P15/10, 43/00 111

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
JOIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Nobuhisa ISHII et al., 'ED no Saikin no Chiryō', Annual Review Jinzo, Vol.2002, pages 213 to 221	1-13
Y	JP 7-291865 A (Takada Seiyaku Kabushiki Kaisha), 07 November, 1995 (07.11.95), Par. No. [0002] (Family: none)	1-13
Y	EP 84856 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.), 03 August, 1983 (03.08.83), Page 1, line 5 to eleventh line from the bottom & AU 1060983 A & JP 58-124778 A & ZA 8300328 A & US 4474802 A & CA 1226280 A	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
31 July, 2003 (31.07.03)

Date of mailing of the international search report  
19 August, 2003 (19.08.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08031

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-77269 A (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., et al.), 24 March, 1998 (24.03.98), Par. No. [0002] (Family: none)	1-13
Y	WO 99/66870 A1 (LAVIPHARM LABORATORIES, INC.), 29 December, 1999 (29.12.99), Claims & CA 2335736 A & AU 4720099 A & EP 1089679 A & JP 2002-518417 A & PL 345087 A	9-11
Y	WO 98/55176 A1 (ASTRA AB), 10 December, 1998 (10.12.98), Claims & AU 48045398 A & SE 9702147 A & EE 9900563 A & JP 2002-502290 A & BR 9809552 A & SK 165999 A & PL 337450 A & HU 1919 A	11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08031

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 14 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 45/00, 9/107, 9/14, A61P15/10, 43/00 111

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 45/00, 9/107, 9/14, A61P15/10, 43/00 111

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
JOIS

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	石井延久、他、『EDの最近の治療』、Annual Review 腎臓、Vol. 2002 pp213-221	1-13
Y	JP 7-291865 A (高田製薬株式会社) 1995. 11. 07 段落番号【0002】 (ファミリーなし)	1-13
Y	EP 84856 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 1983. 08. 03 公報第1頁第5行～下から第11行 & AU 1060983 A & JP 58-124778 A & ZA 8300328 A & US 4474802 A & CA 1226280 A	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 07. 03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4C

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-77269 A (科研製薬株式会社、他) 1998. 03. 24 段落番号【0002】 (ファミリーなし)	1-13
Y	WO 99/66870 A1 (LAVIPHARM LABORATORIES, INC.) 1999. 12. 29 請求の範囲 & CA 2335736 A & AU 4720099 A & EP 1089679 A & JP 2002-518417 A & PL 345087 A	9-11
Y	WO 98/55176 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 1998. 12. 10 請求の範囲 & AU 48045398 A & SE 9702147 A & EE 9900563 A & JP 2002-502290 A & BR 9809552 A & SK 165999 A & PL 337450 A & HU 1919 A	11

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲14には、ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**